正常体质量指数的多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的影响因素分析

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0825

罗蓉[1]，王宇[1,2]，缪阿风[1]，吴效科[2,3*]
基金项目：1.国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项（2019YFC1709500）；2.国家重大疑难疾病中西医临床协作试点项目（国中医药办医政发〔2018〕3 号）；3.徐州市引进临床医学专家团队-刘以训院士中西医结合妇产生殖技术创新团队（2019TD005）；4.黑龙江中医药大学科研基金-博士创新基金（2019BS09）
1 黑龙江中医药大学，哈尔滨 150040
2 黑龙江中医药大学附属第一医院妇一科，哈尔滨 150040
3 黑龙江省医院，哈尔滨 150030
*通讯作者：吴效科，主任医师，教授，博士生导师；E-mail: xiaokewu2002@vip.sina.com

本研究创新性：

本研究基于一项多中心大样本的临床随机对照试验，病例来自大陆范围，样本量较大，更能准确的评估国内 BMI 正常 PCOS 患者 IR 的发生率及影响因素，数据真实可靠。其次，目前较少有研究重点分析正常 BMI 的 PCOS 患者诱发 IR 的危险因素，已有的研究病例为单中心，样本量较小。本研究做了较为全面的评估，且与其他研究不同的是，发现 TG 是 HOMA-IR 相关性最强的指标，并发现之前研究尚未分析过的 AMH、胆红素、肌酐、电解质与 IR 的负的相关性，其中低钠低氯（或低盐）与 IR 负相关值得广大医患关注。

本研究局限性：

首先，本研究未纳入正常排卵型患者，故尚未体现该类型患者的 IR 情况，但能提供一定参考。其次，IR 的评估我们没有采取正常血糖高胰岛素钳夹技术，这项昂贵且有创的技术在大型临床试验中是很难实现的。最后，我们不明确患者入组前是否进行过积极的节食运动而控制了体重，这种情况对 IR、糖脂代谢和电解质的动态影响及长期效果也值得继续探讨。

【摘要】 背景 多囊卵巢综合征（PCOS）女性无论是否肥胖，胰岛素抵抗（IR）都有较高的发生率，严重影响其生殖代谢健康。目前有关正常体质量指数（BMI）患者 IR 影响因素的研究尚少。**目的** 探讨正常 BMI 的 PCOS 女性发生 IR 的有关影响因素。**方法** 选取 453 例 BMI 正常的 PCOSAct 临床试验受试者为研究对象。根据稳态模型胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）将患者分为 IR（+）组 339 例和 IR（-）组 114 例。比较两组在人体测量指标、性激素、糖脂代谢、肝肾功能及电解质的差异，并分析各指标与 HOMA-IR 的相关性，最后用多因素 Logistic 回归分析 IR 的危险或保护性因素。**结果** IR（+）组的 BMI、腰围（WC）、腰臀比（WHR）、收缩压、游离雄激素指数（FAI）、空腹血糖（FPG）、空腹胰岛素（FINS）、总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白（LDL-c）、载脂蛋白 B（APOB）显著高于 IR（-）组（$P<0.05$）；抗苗勒管激素（AMH）、性激素结核球蛋白（SHBG）、总胆红素（TB）、直接胆红素（DB）、肌酐、血β2 微球蛋白、钙、磷、镁、钠、氯显著低于 IR（-）组（$P<0.05$）。相关性分析发现 TG 与 HOMA-IR 呈现最强正相关性，其次正相关依次为 WC、BMI、APOB、TC、FAI、WHR、收缩压、LDL-c（$P<0.05$）；负相关依次为 DB、TB、SHBG、磷、氯、钠、肌酐、AMH、镁、FT、钙、血β2 微球蛋白（$P<0.05$）。Logistic 回归分析发现 BMI、WC、FAI、TG 是正常 BMI 的 PCOS 患者 IR 的危险因素，AMH、TB、磷是保护因素（$P<0.05$）。**结论** 正常 BMI 的 PCOS 患者依然有较高比例发生 IR，且影响因素广泛，高水平的 BMI、WC、FAI、TG 和低水平的 AMH、TB、磷都是促使患者发生 IR 的危险因素。
关键词：多囊卵巢综合征；体质量指数；胰岛抵抗；性腺甾类激素；糖脂代谢障碍；肝肾功能；电解质
【中图分类号】 R711.75 Q578　　【文献标识码】 A

Influencing Factors of Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome Patients with Normal Body Mass Index

LUO Rong[1]，WANG Yu[1,2]，MIAO Afeng[1]，WU Xiaoke[2,3]
1 Heilongjiang University of Chinese Medicine，Harbin 150040，China
2 The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine，Harbin 150040，China
3 Heilongjiang Provincial Hospital，Harbin 150030，China
** Corresponding author: Wu Xiaoke，Chief physician，Professor，Doctoral supervisor；E-mail：xiaokewu2002@vip.sina.com*
【ABSTRACT】 Background Insulin resistance (IR) has a high incidence in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) regardless of obesity, which seriously affects their reproductive and metabolic health. At present, there are few studies on the influencing factors of IR in patients with normal body mass index (BMI). **Objective** To explore the influencing factors of IR in women with PCOS with normal BMI. **Methods** A total of 453 PCOSAct clinical trial participants with normal BMI

were selected as the research objects. They were divided into IR (+) group (n=339) and IR(-) group (n=114) according to the homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR).The differences of anthropometric indicators, sex hormones, glucose and lipid metabolism, liver and kidney function and electrolytes between the two groups were compared, and the correlation between each indicators and HOMA-IR was analyzed. Finally, Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk or protective factors of IR. **Results** The levels of BMI, waist circumference (WC), waist to hip ratio (WHR), systolic blood pressure (SBP), free androgen index (FAI), fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein (LDL-c) and apolipoprotein B (APOB) of IR (+) group were significantly higher than those of IR (-) group ($P < 0.05$); while anti-mullerian hormone (AMH), sex hormone tuberculous globulin (SHBG), total bilirubin (TB), direct bilirubin (DB), creatinine, blood β2 microglobulin, calcium, phosphorus, magnesium, sodium and chlorine were significantly lower than those in IR (-) group ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that TG had the strongest positive correlation with HOMA-IR, followed by WC, BMI, APOB, TC, FAI, WHR, systolic blood pressure and LDL-c (P < 0.05). The negative correlations were DB, TB, SHBG, phosphorus, chlorine, sodium, creatinine, AMH, magnesium, FT, calcium, blood β2 microglobulin ($P < 0.05$). Logistic regression analysis found that BMI, WC, FAI, and TG were the risk factors for IR in PCOS patients with normal BMI, while AMH, TB, and phosphorus were the protective factors (P <0.05). **Conclusion** PCOS patients with normal BMI still have a high proportion of IR, and the influencing factors are wide. High levels of BMI, WC, FAI and TG, and low levels of AMH, TB and phosphorus are all risk factors for IR.

【Key words】 Polycystic ovary syndrome; Insulin resistance; Body mass index; Gonadal steroid Hormones; Glucose and lipid metabolism disorders; Liver and kidney function; Electrolytic

多囊卵巢综合征(PCOS)是最常见的妇科内分泌疾病，发病率在不同的人群中从 8%-13%不等，有高度不同的临床和生化特征，通常表现为月经失调、高雄激素血症、不孕症，并伴随着胰岛素抵抗（insulin resistance，IR），代谢综合征（metabolism syndrome，MS），高血脂等代谢紊乱[1][2]。IR 在 PCOS 的发病机制中起着重要的作用，研究普遍认为 IR 在 PCOS 和 MS 中起着重要的介导作用，还可增加 2 型糖尿病、心脑血管疾病的长期风险[3]。

无论患者是否肥胖，IR 均有较高的发生率。而目前研究大多针对肥胖型 PCOS，对于正常 BMI 患者的研究尚少。故本研究基于"针刺联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕症患者（PCOSAct）"临床试验数据，全面分析正常体质量指数（body mass index，BMI）的 PCOS 患者 IR 的影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究是基于 PCOSAct 临床试验的二次分析，该研究是一项在中国大陆开展的多中心、大样本随机对照试验，研究周期自 2011 年至 2015 年，分中心包括全国 27 家医院，共纳入 1000 例有生育需求 PCOS 不孕受试者[4]，临床试验编号为 NCT01573858，该研究得到所有医院伦理委员会的伦理支持。本研究以 453 例 BMI 正常（18.5<BMI<24 kg/m^2[5]）的受试者为研究对象。

1.2 纳入与排除标准（以 PCOSACt 的标准为基础）

纳入标准：①年龄 20~40 岁；②BMI 正常（18.5<BMI<24 kg/m^2）；③自愿往返医院接受周期针刺疗法；④自愿签署知情同意书。 排除标准： ①体瘦型（BMI≤18.5 kg/m^2）和肥胖型（BMI≥24 kg/m^2）患者；②夫妻双方伴有其他导致不孕症的病因；③伴有其他内分泌障碍性疾病；④最近 3 个月内使用激素或其他药物（包括中药方剂和中成药）；⑤近 6 周内有怀孕史、流产或生产史、哺乳史。

1.3 诊断标准（以 PCOSACt 的标准为基础）

PCOS 诊断参考 2003 年鹿特丹诊断标准[6]，包括：①月经稀发/闭经（月经周期>35 天，或过去 1 年内月经来潮次数 < 8，或两次月经间隔时间>90 天）；②卵巢多囊样改变：阴式超声结果提示直径≦9mm 的窦卵泡数目＞12 个和/或任意一侧卵巢体积＞10ml；③临床高雄表现（Ferriman-Gallwey 多毛评分≥5 分）和/或生化高雄激素血症。必须符合第①条，其余至少满足 1 条。

1.4 研究指标

1.4.1 人体测量指标：年龄、BMI、腰围（WC）、腰臀比（waist-hip ratio，WHR）=WC/臀围、收缩压、舒张压；

1.4.2 生化指标：受试者于月经周期第 3～5 天晨起空腹采血，闭经者经 B 超检测无卵泡发育时，可在入组当天或次日采空腹血，血清标本采用放免法。①性激素水平：抗苗勒管激素（anti-mullerian hormone，AMH）、卵泡生成激素（follicle-stimulating hormone，FSH）、黄体生成素（luteinizing hormone，LH）、总睾酮（total testosterone，TT）、游离睾酮（free testosterone，FT）、性激素结合球蛋白（sex hormone binding globulin，SHBG），并计算游离睾酮指数（free androgen index，FAI），FAI=TT/SHBG×100。②糖代谢指标：空腹血糖（fasting plasma glucose，FPG）、胰岛素（fasting insulin，FINS）水平，并计算稳态模型胰岛素抵抗指数（homeostasis model assessment-insulin resistance index，HOMA-IR），HOMA-IR=FPG×FINS/22.5，并当 HOMA-IR ≥2.69 时判定为 IR[7]。③脂代谢指标：总胆固醇（total cholesterol，TC）、三酰甘油（triglyceride，TG）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein-cholesterol，HDL-c）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein-cholesterol，LDL-c）、载脂蛋白 A1（Apolipoprotein A1，APOA1）、载脂蛋白 B（Apolipoprotein B，APOB）。④肝肾功能：谷丙转氨酶（Alanine aminotransferase，ALT）、谷草转氨酶（Aspartate aminotransferase，AST）、总胆红素（ total bilirubin，TB）、直接胆红素（bilirubin direct，

DB）、胆汁酸、肌酐、尿素氮、血β2 微球蛋白。⑤电解质：钙、磷、镁、钠、钾、氯。

1.5 统计学方法　采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。定量资料符合正态或近似正态分布则采用均数±标准差（$\bar{x}$±s）表示，采用独立样本 t 检验，检验统计量为 t 值；不符合正态分布则采用中位数和四分位间距[M（QR）]表示，采用非参数秩和检验，检验统计量为 Z 值。相关性分析符合正态分布则采用 *Pearson* 法；非正态分布数据采用 *Spearman* 法。多因素 Logistic 逐步回归法分析 IR 的危险因素和保护性因素。检验水准为 α=0.05，以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常 BMI 患者 IR（+）和 IR（-）组人体测量指标和生化指标的差异

根据 HOMA-IR 值将患者分为 IR（-）组 339 例，IR（+）组 114 例。IR（+）组的 BMI、WC、WHR、收缩压、FAI、FPG、FINS、TC、TG、LDL-c、APOB 显著高于 IR（-）组（P<0.05）；AMH、TB、DB、肌酐、血β2 微球蛋白、钙、磷、镁、钠、氯显著低于 IR（-）组（P<0.05）。年龄、舒张压、FSH、LH、TT、FT、HDL-c、AOPA1、AST、ALT、总胆汁酸、尿素、钾无显著的差异（P>0.05）。

表 1 两组人体测量指标及生化指标的差异

Table 1　Differences in anthropometric and biochemical indicators between the two groups

组别	n	年龄（岁）	BMI（kg/m²）	WC（cm）	WHR	收缩压（mmHg）	舒张压（mmHg）	AMH（ng/mL）	FSH（mIU/mL）
IR（-）	339	27.64±3.10	21.10（2.46）	78（1）	0.84±0.07	110（13）	71（10）	12.83（8.94）	6.19±1.61
IR（+）	114	28.24±3.43	22.20（2.30）	82（1）	0.86±0.06	110（10）	70（10）	10.93（7.80）	6.12±1.89
t/Z		-1.738	2.550[a]	2.350[a]	-2.443	1.730[a]	0.554	1.620[a]	0.406
P		0.083	＜0.001	＜0.001	0.005	0.005	0.919	0.010	0.685

组别	LH（mIU/mL）	TT（nmol/L）	FT（pg/ml）	SHBG（nmol/L）	FAI	FPG（mmol/L）	FINS（pmol/L）	TC（mmol/L）	TG（mmol/L）
IR（-）	11.28（9.47）	1.64±0.62	2.2±0.86	47.10（34.07）	3.26（3.63）	4.78±0.81	47.89（31.04）	4.56±0.94	1.06（0.63）
IR（+）	9.92（7.45）	1.68±0.74	2.17±0.85	33.40（30.80）	4.79（4.94）	5.44±0.74	107.70（56.69）	4.90±1.18	1.54（1.21）
t/Z	1.150[a]	-0.547	0.331	2.500[a]	1.953[a]	-7.720	-9.558[a]	-2.827	3.088[a]
P	0.142	0.585	0.741	＜0.001	0.001	＜0.001	＜0.001	0.005	＜0.001

组别	HDL-c（mmol/L）	LDL-c（mmol/L）	APOA1（g/L）	APOB（g/L）	ALT (U/L)	AST (U/L)	TB (umol/L)	DB (umol/L)	总胆汁酸 (umol/L)
IR（-）	1.37±0.35	2.81±0.77	1.53±0.30	0.80±0.21	6（4.25）	11（5.00）	6.30（3.60）	2.40（1.70）	1.40（1.80）
IR（+）	1.32±0.35	3.02±0.92	1.60±0.32	0.93±0.31	6（5.00）	10（5.00）	5.10（3.15）	1.70（1.55）	1.30（2.55）
t/Z	1.312	-2.131	-1.866	-4.111	0.569[a]	1.092[a]	2.360[a]	2.210[a]	1.034[a]
P	0.190	0.035	0.063	＜0.001	0.903	0.184	＜0.001	＜0.001	0.235

组别	尿素 (umol/L)	肌酐 (umol/L)	血β2 微球蛋白(mg/L)	钙 (mmol/L)	磷 (mmol/L)	镁 (mmol/L)	钠 (mmol/L)	钾 (mmol/L)	氯 (mmol/L)
IR（-）	4.23（1.44）	42.50（14.88）	1.32±0.40	1.97±0.40	1.13±0.26	0.88±0.16	137.00（14.00）	4.15±0.85	94（11.00）
IR（+）	4.06（1.60）	38.75（13.22）	1.20±0.37	1.87±0.43	1.07±0.24	0.83±0.17	133.50（17.74）	4.11±0.97	92（12.25）
t/Z	0.685[a]	1.603[a]	2.746	2.266	2.342	2.464	1.571[a]	0.444	1.519[a]
P	0.736	0.012	0.006	0.024	0.020	0.014	0.014	0.657	0.020

注：BMI=体质量指数，WC=腰围，WHR=腰臀比，AMH=抗苗勒管激素，FSH=卵泡雌激素，LH=黄体生成素，TT 总睾酮，FT=游离睾酮，SHBG=性激素结合球蛋白，FAI=游离雄激素指数，FPG=空腹血糖，FINS=空腹胰岛素，HDL-c=高密度脂蛋白，LDL-c=低密度脂蛋白，APOA1=载脂蛋白 A1，APOB=载脂蛋白 B，ALT=谷丙转氨酶，AST=谷草转氨酶，TB=总胆红素，DB=直接胆红素；[a] 表示 Z 值。

2.2 相关性分析　在正常 BMI 的 PCOS 患者中，TG 与 HOMA-IR 呈现最强的相关性且为正相关（r=0.402，P<0.05）。其次正相关依次为 WC、BMI、APOB、TC、FAI、WHR、收缩压、LDL-c (r 或 r_s 依次为 0.282、0.257、0.202、0.187、

0.175、0.168、0.149、0.125，P<0.05)。负相关依次为 DB、TB、SHBG、磷、氯、钠、肌酐、AMH、镁、FT、钙、血β2 微球蛋白（r 或 r_s 依次为-0.241、-0.234、-0.223、-0.172、-0.159、-0.152、-0.151、-0.148、-0.146、-0.130、-0.127、-0.111，P<0.05）。其余指标无明显的相关性（P>0.05）。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 将是否发生 IR（赋值：是 ＝ 1，否 ＝ 0）为因变量，并将以上与对照组比较差异有统计学意义的指标（赋值均为实测值）作为自变量纳入 Logistic 回归分析，并应用逐步向前法。结果 BMI、WC、FAI、TG 是正常 BMI 的 PCOS 患者 IR 的独立危险性因素，AMH、总胆红素和磷是独立保护性因素（P<0.05）。见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis

变量	*B*	*SE*	*Wald* x^2 值	*P* 值	*OR* 值（*95%CI*）
BMI	0.255	0.097	6.935	0.008	1.291（1.067-1.561）
WC	0.041	0.019	4.692	0.030	1.042（1.004-1.081）
FAI	0.088	0.034	6.740	0.009	1.092（1.022-1.167）
TG	0.643	0.156	16.957	<0.001	1.902（1.401-2.583）
AMH	-0.045	0.021	4.429	0.035	0.956（0.918-0.997）
磷	-1.566	0.580	7.299	0.007	0.209（0.067-0.651）
TB	-0.138	0.051	7.364	0.007	0.871（0.789-0.962）

3 讨论

IR 在 PCOS 的发病机制中起着重要的作用，并与多种代谢紊乱有关，如肥胖、糖尿病、高血压和非酒精性脂肪肝等。本研究正常 BMI 的 PCOS 患者中，IR 的发病率为 25.17%，并与内分泌及代谢密切相关。而另一项研究 IR 的发病率为 24.63%[8]，故国内约 1/4 的正常 BMI 患者伴随 IR，而这部分患者的 IR 却常因 BMI 正常而易于被忽视。

3.1 IR 与人体测量指标 IR 阳性患者的肥胖指标均依然高于阴性者，这种肥胖尤以腹形肥胖为主，先前有研究表明，由 WHR 决定的中心性肥胖通常被认为是独立于 BMI 的危险因素[9][10]。而本研究中，WC 是独立于 BMI 的危险因素，且两组间收缩压存在显著差异。WC 和血压都是 MS 的重要评估成分，且在国际糖尿病协会标准中[11]，将 WC≥80cm 作为亚洲女性 MS 的必备指标，本研究中 IR 阳性组的 WC 平均值超过 80cm。

3.2 IR 与性激素 AMH 与 HOMA-IR 存在显著的负相关，Ou 等人的研究也得出类似的结论，且当 AMH≤7.81 可作为 PCOS 患者 IR 的有效预测因子[12]。还有研究仅发现了负相关，但并没有统计学意义[13][13]。这种负相关可能由于高胰岛素血症一方面改变了卵巢内 AMH 信号通路，抑制了颗粒细胞的活性[15]，另一方面损害卵巢的血管而减少血流，并使卵巢功能减退，卵泡数量减少，导致 AMH 水平降低[16]。已知 PCOS 患者的 AMH 水平普遍高于健康女性，但其中较低的 AMH 却与较高的代谢紊密切相关。同时，本研究 IR 阳性组雄激素仅 FAI 显著上升，且为 IR 的独立影响因素。而 FAI 的计算包括 SHBG 值，故通常与人体测量指标和代谢谱的相关性优于 TT 和 FT[17]。

3.3 IR 与糖脂代谢 IR 阳性患者存在明显的糖脂代谢紊乱，血脂中 TG 与 HOMA-IR 的相关性明显强于肥胖指标 BMI 和 WC，而在另一项研究中，LDL-c 与 HOMA-IR 呈最强的相关性（r＝0.478）[18]。TG 的升高不但提升 MS 发生率，还与心血管疾病的发生发展密切相关。骨骼肌中 TG 的升高，可干扰肌肉葡萄糖代谢来降低胰岛素敏感性[19]，而在肝脏中的升高极易造成非酒精性脂肪肝的发生发展，而这也是属于代谢紊乱的表现[20]。APOB 虽不属于高血脂症的评价指标，但它负责将胆固醇运输到外周细胞，是致动脉粥样硬化脂蛋白的重要因子[21]。HDL-c 和 APOA 作为动脉粥样硬化的保护因子，但本研究并没发现它们对正常 BMI 的 PCOS 患者 IR 的保护作用。

3.4 IR 与肝肾功能 在本研究患者的转氨酶均无明显的差异，但 IR 阳性组患者 TB、DB 显著低于阴性组，且都与 HOMA-IR 呈现明显的负相关。虽目前尚未发现针对 PCOS 患者胆红素与 IR 的有关研究，但这种相关性和国内外大多数研究结论一致[22]-[24]。先前的研究已经表明，胆红素具有明显的抗氧化性和抗炎特性，可抑制 LDL-c 和其他脂质的氧化，清除氧自由基，改善氧化应激[25]，还可通过改善内脏肥胖和脂肪组织炎症来预防胰岛素抵抗[26]。本研究还发现肌酐与 HOMA-IR 明显的反比，肌酐是由肌肉组织产生，与肌肉量呈正比，IR 患者通常伴随着较多的脂肪组织，可能导致其分泌量减少。但肌酐因肾功能的差异而有较大的变化，故对 IR 的反应似乎不太敏感，且另一项研究并未发现这种相关性[27]。

3.4 IR 与电解质 本研究电解质中，除了钾以外，其余均与 HOMA-IR 存在明显的负相关，尤其是磷。低磷血症与其他代谢紊乱的相关性也在先前的研究中得到证实，如 MS[28]，糖尿病[29]，高血压[30]。仅发现一项有关 PCOS 患者的研究，并得出一致的结论[31]。钠和氯可以反映体内的盐分水平，众所周知，高盐是心血管疾病的重要影响因素，甚至有盐敏感性高血压一说。故临床一般建议 PCOS 患者饮食少油少盐，但本研究却发现 IR 患者有较高的血压，但却有更低的氯和钠水平，似乎与预期相反，这也许正是年轻 PCOS 且 BMI 正常者的特征。有研究认为低钠会降低身体的水分含量，而这需增加肾上腺素、肾素和血管紧张素的水平来补偿，这会抑制胰岛素，增加 IR[32][33]。但一项动物研究认为，低钠饮食会调节脂肪细胞中的胰岛素受体葡萄糖转运体-4 型（GLUT4）的表达而降低 IR[33]。虽目前尚存在争议，但临床上的低盐饮食的观点似乎应该适当的调整。有较多研究支持钙、镁与 IR 的负相关性，镁作为其他参与能量代谢酶的辅助因子，同时也是镁-三磷酸腺苷复合物的一部分，故可直接影响葡萄糖代谢[35][36]。故根据电解质的改变，对饮食的适度调整有望改善 IR。

综上，BMI 正常的 PCOS 不孕患者中约 1/4 发生 IR，与中心性肥胖、高血脂、高雄和低 AMH、胆红素、肌酐和

电解质（钙、磷、镁、钠、氯）相关。故对于 BMI 正常的患者依然要关注胰岛素状况并评估个体影响因素，以优化治疗方式并减少远期并发症。

作者贡献：罗蓉和王宇根据研究数据进行文章的构思与设计，撰写论文；罗蓉、缪阿凤共同查阅有关文献，并进行统计分析数据核对和结果的讨论；王宇根据结果对论文的撰写提出思路，并进行初步修改；导师吴效科教授为项目负责人，且负责文章的质量控制及审校。

本文无任何利益冲突。

参考文献

[1]. AZZIZ R, CARMINA E, CHEN Z, et al. Polycystic ovary syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16057. DOI.org/10.1038/nrdp.2016.57.

[2]. JOHAM AE, BOYLE JA, RANASINHA S, et al. Contraception use and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: data from the Australian Longitudinal Study on Women’s Health. Hum Reprod. 2014;29:802–8. DOI.org/10.1093/humrep/deu020.

[3]. 杨冬梓，赵晓苗. 多囊卵巢综合征的多学科干预和长期管理[J]. 中华妇产科杂志，2015, 50(11):810-813. DOI: 10.3760/cma.j. issn.0529-567x.2015.11.003.

[4]. WU XK, STENER-VICTORIN E, KUANG HY, et al. Effect of Acupuncture and Clomiphene in Chinese Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Jun 27;317(24):2502-2514.DOI: 10.1001/jama.2017.7217.

[5]. 李剑虹,任泽萍,陈波,等.成人超重和肥胖 10 年回顾性队列研究[J].中国慢性病预防与控制,2012,20(06):691-692. DOI:10.16386/j.cjpccd.issn. 1004-6194.2012.06.035.

[6]. The Rotterdam EXHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group.Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks reated to polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod,2004,19(1):41-47.DOI: 10.1093/humrep/deh098 .

[7]. LI R, ZHANG Q, YANG D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study. Hum Reprod. 2013 Sep;28(9):2562-9. DOI: 10.1093/humrep/det262. Epub 2013 Jun 27.

[8]. 于婧璐,侯丽辉,孙淼,等.正常体质量指数的多囊卵巢综合征与胰岛素抵抗相关的危险因素分析[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2020,39(02):117-120.

[9]. TASCI I, CEYHAN ST, SAGLAM K. Waist-to-hip ratio as an indicator of atherosclerosis among women at risk. Maturitas. 2015 May;81(1):99. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.02.006.

[10].ŠUMARAC-Dumanović M, STAMENKOVIĆ-Pejković D, JEREMIĆ D, et al. Age, Body Mass Index, and Waist-to-Hip Ratio Related Changes in Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Minimal Model Analyses. Int J Endocrinol. 2022 May 18;2022:6630498. DOI: 10.1155/2022/6630498.

[11].ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J; et al. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet. 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.

[12].OU M, XU P, LIN H, et al. AMH Is a Good Predictor of Metabolic Risk in Women with PCOS: A Cross-Sectional Study. Int J Endocrinol. 2021 Aug 12;2021:9511772. DOI: 10.1155/2021/9511772.

[13].SAHMAY S, AYDOGAN Mathyk B, SOFIYEVA N, et al. Serum AMH levels and insulin resistance in women with PCOS. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 May;224:159-164. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.007.

[14].TIAN X, RUAN X, MUECK AO, et al. Serum anti-Müllerian hormone and insulin resistance in the main phenotypes of non-obese polycystic ovarian syndrome women in China. Gynecol Endocrinol. 2014 Nov;30(11):836-9. DOI: 10.3109/09513590.2014.943719.

[15].SONG WJ, SHI X, ZHANG J, et al. Akt-mTOR Signaling Mediates Abnormalities in the Proliferation and Apoptosis of Ovarian Granulosa Cells in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Gynecol Obstet Invest. 2018;83(2):124-132. DOI: 10.1159/000464351.

[16].SHI B, Feng D, SAGNELLI M, et al. Fructose levels are elevated in women with polycystic ovary syndrome with obesity and hyperinsulinemia. Hum Reprod. 2020 Jan 1;35(1):187-194. DOI: 10.1093/humrep/dez239.

[17].ZHANG D, GAO J, LIU X,et al. Effect of Three Androgen Indexes (FAI, FT, and TT) on Clinical, Biochemical, and Fertility Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Reprod Sci. 2021 Mar;28(3):775-784. DOI: 10.1007/s43032-020-00316-1.

[18].程芙蓉,郑金秀,陈裕坤,等.体质量指数正常多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的临床特征及影响因素分析[J].中国医师进修杂志,2018,41(06):528-531.DOI：10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2018.06.012

[19].KELLEY DE, GOODPASTER BH. Skeletal muscle triglyceride: an aspect of regional adiposity and insulin resistance. Diabetes Care 2001;24:933-41.DOI: 10.2337/diacare.24.5.933.

[20].BEAUDRY KM, DEVRIES MC. Sex-based differences in hepatic and skeletal muscle triglyceride storage and metabolism. Appl Physiol Nutr Metab. 2019 Aug;44(8):805-813. DOI: 10.1139/apnm-2018-0635.

[21].SU X, PENG D. The Exchangeable Apolipoproteins in Lipid Metabolism and Obesity. Clin Chim Acta (2020) 503:128–

35. DOI: 10.1016/j.cca.2020.01.015
[22].GUZEK M, JAKUBOWSKI Z, BANDOSZ P, et al. Inverse association of serum bilirubin with metabolic syndrome and insulin resistance in Polish population. Przegl Epidemiol. 2012;66(3):495-501. PMID：23230722
[23].LIN LY, Kuo HK, HWANG JJ,et al. Serum bilirubin is inversely associated with insulin resistance and metabolic syndrome among children and adolescents. Atherosclerosis 2009;203:563-8.DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.021.
[24].刘莉,吴霞,邹国良,等.代谢综合征患者血清胆红素水平与胰岛素抵抗的相关性分析[J].山东医药,2021,61(33):30-33.
[25].INOGUCHI T, SONODA N, MAEDA Y. Bilirubin as an important physiological modulator of oxidative stress and chronic inflammation in metabolic syndrome and diabetes: a new aspect on old molecule. Diabetol Int. 2016 Sep 21;7(4):338-341. DOI: 10.1007/s13340-016-0288-5.
[26].TAKEI R, INOUE T, SONODA N, et al. Bilirubin reduces visceral obesity and insulin resistance by suppression of inflammatory cytokines. PLoS One. 2019 Oct 2;14(10):e0223302. DOI: 10.1371/journal.pone.0223302.
[27].KARAMAN S, SABANCıOĞULLARı E, KARAMAN E, et al. Indicator of early kidney injury in adolescents with polycystic ovary syndrome: Can urine NGAL level be? Gynecol Endocrinol. 2021 Feb;37(2):117-120. DOI: 10.1080/09513590.2020.1787377.
[28].SHIMODAIRA M, OKANIWA S, NAKAYAMA T. Reduced Serum Phosphorus Levels Were Associated with Metabolic Syndrome in Men But Not in Women: A Cross-Sectional Study among the Japanese Population. Ann Nutr Metab. 2017;71(3-4):150-156. DOI: 10.1159/000480354. Epub 2017 Sep 8.
[29].DEFRONZO RA, LANG R. Hypophosphatemia and glucose intolerance: evidence for tissue insensitivity to insulin. N Engl J Med. 1980 Nov 27;303(22):1259-63. DOI: 10.1056/NEJM198011273032203.
[30].SHIMODAIRA M, OKANIWA S, NAKAYAMA T. Reduced Serum Phosphorus Levels Were Associated with Metabolic Syndrome in Men But Not in Women: A Cross-Sectional Study among the Japanese Population. Ann Nutr Metab. 2017;71(3-4):150-156. DOI: 10.1159/000480354. Epub 2017 Sep 8.
[31].MAHMOUDI T, GOURABI H, ASHRAFI M, et al. Calciotropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2010 Mar 1;93(4):1208-14. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.11.031. Epub 2009 Feb 20.
[32].GRAUDAL NA, HUBECK-GRAUDAL T, JURGENS G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Nov 9;(11):CD004022. DOI: 10.1002/14651858.CD004022.
[33].GARG R, WILLIAMS GH, HURWITZ S, et al. Low-salt diet increases insulin resistance in healthy subjects. Metabolism. 2011 Jul;60(7):965-8. DOI: 10.1016/j.metabol.2010.09.005.
[34].FONSECA-Alaniz MH, TAKADA J, ANDREOTTI S, et al. High sodium intake enhances insulin-stimulated glucose uptake in rat epididymal adipose tissue. Obesity (Silver Spring). 2008 Jun;16(6):1186-92. DOI: 10.1038/oby.2008.69.
[35].SıKLAR Z, BERBEROĞLU M, ÇAMTOSUN E, et al. Diagnostic characteristics and metabolic risk factors of cases with polycystic ovary syndrome during adolescence. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015 Apr;28(2):78-83. DOI: 10.1016/j.jpag.2014.05.006.
[36].DUBEY P, THAKUR V, CHATTOPADHYAY M. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. Nutrients. 2020 Jun 23;12(6):1864. DOI: 10.3390/nu12061864.